FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Émile CAILLE

Né le 31 Octobre 1887 à Ballon

PROFESSEUR SUPPLÉANT DE CHIMIE
A L'ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE RENNES
PHARMACIEN DE 1re CLASSE — LICENCIÉ ES-SCIENCES PHYSIQUES

LA GLYCURONURIE PROVOQUÉE

(Méthode d'exploration fonctionnelle du Foie)

Président : M. H. ROGER, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1921

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS.

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique Médicale	André BROCQ
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BESANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RÉNON
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino laryngologie	SEBILEAU

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOULLET	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LERI	ROUSSY
BRANCA	GUILLEMINOT	Le LORIER	ROUVIERE
CAMUS	GUENIOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ A.
CHIRAY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE (Henri)	MULON	VILLARET
DESMAREST	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur CHIRAY

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine
de Paris
Médecin de l'Hôpital « La Charité »

En reconnaissance de la sollicitude qu'il nous a témoignée.

A Monsieur le Docteur FOLLET

Directeur de l'Ecole de plein Exercice de Médecine
et de Pharmacie de Rennes
Membre correspondant de l'Académie
de Médecine

A Monsieur le Docteur PERRIER

Professeur de Chimie biologique
à la Faculté des Sciences
et à l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie
de Rennes

INTRODUCTION

Une intéressante méthode d'exploration fonctionnelle du foie, la *Glycuronurie provoquée* a été indiquée par le Professeur ROGER, et le docteur CHIRAY en 1915. Bien qu'ayant donné lieu depuis ce moment à un certain nombre de travaux dont quelques-uns contradictoires, l'on peut dire qu'elle n'a pas pris dans la clinique courante la place qu'elle doit y occuper.

Cette défaveur tient surtout a deux causes. D'une part le déterminisme de l'épreuve n'a pas été fixé avec une précision suffisante dans les premiers travaux ; d'autre part, la guerre a suspendu dans une certaine mesure les recherches de cet ordre, tant par l'orientation des chercheurs vers d'autres buts plus utilitaires que par la suppression momentanée du réactif nécessaire, la naphtorésorcine jusqu'ici fabriquée exclusivement par les chimistes allemands.

Sur les conseils du docteur CHIRAY, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, et médecin des Hôpitaux, nous avons repris l'étude de cette épreuve de la Glycuronurie provoquée.

Le but du présent travail exécuté entièrement en collaboration avec lui, est de faire connaître les conditions pré-

cises dans lesquelles l'épreuve doit être faite et quelques-uns des résultats qu'elle est susceptible de fournir.

Dans tout ce travail commencé à Rennes dès 1917 nous avons été guidé par le docteur CHIRAY ; c'est grâce à sa collaboration active et à tous les documents qu'il nous a fournis que nous avons pu réaliser cette thèse. Nous tenons à lui exprimer, ici, toute notre reconnaissance pour l'intérêt bienveillant qu'il a toujours montré envers nous et les relations amicales que nous avons entretenues. C'est dans le service qu'il dirige actuellement à La Charité, que nous avons terminé ce travail et recueilli quelques-unes de nos observations. Quant aux autres, elles furent prises à l'Hôtel-Dieu de Rennes, dans le service du Professeur FOLLET, où nous sommes Chef de Laboratoire depuis 1916. Nous devons remercier notre Maître de tous les conseils cliniques qu'il nous a donnés, lors du choix de nos sujets et de la bonne grâce avec laquelle il a favorisé nos explorations. Clinicien clairvoyant, il avait compris dès sa publication la valeur diagnostique de la méthode d'exploration du Professeur ROGER, aussi favorisa-t-il nos recherches par tous les moyens dont il disposait. Nous saisissons cette occasion pour lui exprimer publiquement nos remerciements et nous le prions de voir dans ce modeste travail l'hommage respectueux d'un de ses collaborateurs les plus dévoués.

Nous adresserons aussi nos remerciements à ceux de nos collègues dont nous avons fréquenté les cliniques et les cours. Mais c'est en particulier au Docteur PERRIER, Professeur de Chimie Biologique à l'Ecole de Médecine et à la Faculté des Sciences de Rennes que notre gratitude

doit aller. Depuis plus de dix ans que nous sommes préparateur dans son service, il nous a montré en toute occasion l'intérêt qu'il nous porte. Par sa connaissance approfondie des méthodes et son habilité technique, par son enseignement clair et son sens critique il a su développer en nous le goût de la chimie biologique. Qu'il voie dans ce travail, dont il a suivi l'exécution, un témoignage de la reconnaissance que lui porte son élève.

Notre mémoire comprendra trois parties :

1° Un chapitre préliminaire sur l'acide glycuronique et la glycuronurie en général. Nous y retracerons l'histoire de l'acide glycuronique au point de vue chimique et nous indiquerons ensuite ses méthodes de recherches. Ce chapitre sera en somme une revision des travaux antérieurs sur la question.

2° L'étude de l'épreuve de la Glycuronurie provoquée. Dans ce chapitre nous exposerons nos recherches personnelles et nous envisagerons successivement les points suivants :

a) le dosage clinique de l'acide glycuronique ;

b) le choix d'un corps glycuronoformateur ;

c) Les voies d'accès à la cellule hépatique et les différentes modalités de l'épreuve.

d) Les doses de médicament glycuronoformateur à administrer ;

e) Le rôle des reins dans l'épreuve ;

f) La technique précise que nous prescrivons.

3° Au cours du troisième chapitre nous exposerons les résultats donnés par l'épreuve de la glycuronurie provoquée ; en interprétant ces résultats nous montrerons la valeur sé-

miologique de l'épreuve dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique puis nous définirons un coefficient d'activité de la cellule hépatique le « *pouvoir glycuronupoïetique* » qui permettra de chiffrer la valeur fonctionnelle d'un foie.

CHAPITRE I

ACIDE GLYCURONIQUE ET LA GLYCURONURIE EN GÉNÉRAL

Nous allons examiner successivement au cours de ce chapitre :

La chimie de l'acide glycuronique ;

Les méthodes de recherches de cet acide ;

L'état et les variations de l'acide glycuronique urinaire.

Chimie de l'acide glycuronique

L'acide glycuronique a été découvert par Schmiedeberg et Meyer (1) dans l'hydrolyse de l'acide camphoglycuronique extrait de l'urine de chiens auxquels on avait fait ingérer du camphre. Von Mering (2) a ensuite constaté sa présence dans le dédoublement de l'acide urochloralique. Il a été en outre observé dans l'hydrolyse d'un grand nombre de composés d'origine animale.

D'après Spiegel (3), Külz (4) et Thierfelder (5), l'acide euxanthique est le composé qui le fournit le plus facilement et en plus grande abondance.

L'acide euxanthique se trouve à l'état de sel magnésien et

calcaire dans le jaune indien naturel ou purrée, masse à odeur urineuse. Ce jaune indien constitue le dépôt de l'urine des vaches qui mangent des feuilles de manguier.

On en extrait l'acide euxanthique qui s'y trouve dans la proportion d'environ 30 0/0 par le procédé de Groebe (6)

Le jaune indien est épuisé par l'acide chlorhydrique dilué et le résidu traité par une solution concentrée de carbonate d'ammoniaque qui dissout l'acide euxanthique. Après recristallisation dans l'alcool, cet acide se présente en aiguilles jaunes, foncées, fondant à 156°-158° et insolubles dans l'eau.

L'acide euxanthique hydrolysé par l'acide sulfurique à 2 0/0 se dédouble en euxanthone et acide glycuronique.

Külz et Thierfelder conseillent d'opérer l'hydrolyse à l'autoclave sans addition d'acide et en présence d'une grande quantité d'eau.

On chauffe à 120°-125° pendant une heure l'acide délayé dans 100 à 200 parties d'eau. Après refroidissement et filtration, on répète deux fois la même opération avec le résidu. On sépare par filtration le dépôt d'euxanthone et on réunit les liqueurs qui par évaporation fournissent des cristaux de lactone glycuronique. Par ébullition des eaux mères, on obtient à nouveau une certaine quantité de lactone. Cette lactone, en présence des alcalis, se transforme en glycuronate, d'où il est facile de régénérer l'acide.

Propriétés de l'acide glycuronique

L'acide glycuronique est soluble dans l'eau et l'alcool. Chauffé avec l'acide chlorhydrique, il donne du furfurol et reproduit les réactions des pentoses, probablement à cause

du peu de stabilité du groupement carboxyle (Mann et Tollens (7), Gunther, de Chalmot et Tollens (8).

On le considère, en effet, comme un produit d'oxydation du glucose, l'oxydation ayant porté sur le chaînon alcoolique terminal, sa formule chimique est :

$$COOH — (CHOH^4) — CHO$$

C'est un acide aldéhyde à fonctions alcools.

Les oxydants comme le brôme le transforment en acide saccharique :

$$COOH — (CHOH)^4 — COOH$$

Il possède beaucoup des réactions du glucose ; comme lui et dans les mêmes proportions, il réduit la liqueur de Fehling ; il agit de même sur l'oxyde de bismuth alcalin, le nitrate d'argent ammoniacal, et l'indigo en solution alcaline.

La levure de bière ne le fait pas fermenter, mais les moisissures ordinaires cultivent très bien sur ses solutions et sur celles de glycuronate de baryte.

L'acide glycuronique et sa lactone donnent, en présence des alcalis, des carbonates alcalins et alcalino terreux, des sels très stables, solubles dans l'eau pour la plupart et non décomposables par l'acide carbonique.

Ils ont un pouvoir rotatoire, mais peu intense + 19°,25 en solution à 10 0/0 à la température de 18° d'après Thierfelder ; + 18°25 d'après Mann et Tollens ; + 19°4 d'après Külz, etc.

Les solutions d'acide glycuronique ne sont pas précipitées par le sous-acétate de plomb ; mais elles le sont au contraire par le sous-acétate de plomb ammoniacal, et la préci-

pitation est intégrale. C'est ce qu'ont montré Tiffeneau et Frédoux (9).

Enfin l'acide glycuronique étant un aldéhyde donne avec la phénylhydrazine une phénylhydrazone : la phénylglycurosazone fondant à 130-132°, presque insoluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante, l'alcool à 95°, l'alcool méthylique, l'acétone.

Nous allons utiliser quelques-unes de ces propriétés pour rechercher cet acide dans les produits biologiques.

Recherche de l'acide glycuronique dans l'urine

L'acide glycuronique urinaire réduit la liqueur de Fehling et dévie à droite la lumière polarisée mais il partage ces propriétés avec un certain nombre de corps, en particulier le glucose. Il est donc utile pour l'identifier de recourir à certains procédés chimiques.

Diverses matières peuvent être utilisées à cet effet ; nous en ferons deux groupes, suivant qu'elles sont communes à l'acide glycuronique et aux pentoses ou qu'elles sont caractéristiques de ce corps. Ces dernières sont les plus intéressantes.

1° Réactions communes aux pentoses et à l'acide glycuronique

Les solutions d'acide glycuronique, l'urine, distillées avec leur volume d'acide chlorhydrique de d. 1,06 donnent du furfurol.

Dans la distillation, Hervieux (22) caractérise le furfurol au moyen de l'acétate d'aniline, qui fournit une belle coloration rouge se développant instantanément.

Cette réaction très sensible a l'inconvénient de se produire aussi quoique d'une façon moins intense avec le glucose, le saccharose et d'autres sucres.

Nicolas (23) caractérise le furfurol par combinaison de ce composé avec l indoxyle ; il y a formation d'une indogénide dont les solutions dans le sulfure de carbone présentent une fluorescence verte.

Guido Goldschmidt (24) pour le même but a utilisé la coloration rouge violacée que l'on obtient lorsque l'on met en présence d'acide glycuronique une solution alcoolique de naphtol et de l'acide sulfurique concentré.

Enrico Riale (25) a proposé la caractérisation de l'acide glycuronique à l'état de sel de cinchonine.

Enfin, Bial (26) a utilisé pour caractériser l'acide glycuronique la combinaison obtenue par ébullition avec une solution chlorhydrique d'orcine. Cette combinaison se précipite, séparée par centrifugation elle se dissout dans l'alcool amylique et présente un spectre d'absorption caractéristique. Dans le même but Medigraceanu a employé la précipitation par une solution chlorhydrique de phloroglucine.

2° Réactions caractéristiques de l'acide glycuronique

Hervieux (27) a utilisé la combinaison avec la parabromophenylhydrazine.

Mais la réaction la plus utilisée est celle à la naphtorésorcine ou dioxynaphtalène 1-3. Cette réaction découverte par Tollens et Rorive (28), étudiée par Tollens et Stern (29), perfectionnée par Grimbert et Bernier (30), puis par le Professeur Roger (31).

Procédé de Grimbert et Bernier ou Méthode au mercure

La technique proposée par ces auteurs est la suivante : 50 c/c d'urine sont additionnés de :

25 c c d'une solution saturée à froid d'acétate mercurique et le précipité qui se forme est séparé par filtration. A 5 c/c. de liquide filtré, on ajoute 1/2 c/c d'une solution alcoolique de naphtorésorcine à 1 0/0 et 5 c/c.HCl pur. On chauffe au bain-marie bouillant un quart-d'heure. Le tube est ensuite refroidi sous un courant d'eau. On y verse un volume d'éther égal à celui du liquide et on agite vivement. Après séparation des liquides, l'éther présente une coloration bleue violacée et donne au spectroscope une bande d'absorption dans la région de la raie D, si le liquide examiné contient de l'acide glycuronique.

Dans cette réaction de Grimbert et Bernier, l'action de l'acétate mercurique a pour but de précipiter l'indoxyle qui pourrait fausser la réaction. Il ne paraît pas nécessaire d'éliminer le mercure par la poudre de zinc après neutralisation.

L'acide chlorhydrique produit l'hydrolyse partielle ou totale des composés glycuroniques. La naphtorésorcine forme avec cet acide une matière colorante dont la solution éthérée possède un spectre d'absorption caractéristique.

L'urine normale donne par cette réaction une coloration violette faible. Si on traite par le même procédé les urines d'individus malades, l'éther est fréquemment coloré non plus en violet, mais en rouge, en rose, en jaune. L'explication de ces résultats différents a été donnée par les recherches du Professeur Roger (31) recherches résumées ci-dessous.

Dans certains cas, la séparation de la couche éthérée colorée se fait difficilement. Il est alors facile de la produire instantanément en ajoutant au mélange de l'eau salée.

Ajoutons en terminant qu'il est indispensable de faire la recherche sur des urines relativement fraîches. L'urine vieille de 24 heures ne garde plus les mêmes réactions qu'au moment de l'émission.

Procédé de Roger ou Méthode au plomb

Le Professeur Roger s'est efforcé de déterminer les causes des variations de la réaction colorée dans les urines pathologiques. Il a montré qu'elles sont dues soit à une augmentation de diverses substances capables d'entraver la réaction, soit à une diminution ou à une disparition de l'acide glycuronique. Ce sont surtout les corps réducteurs qui remplissent ce rôle antagoniste. Il suffit d'ajouter à une urine normale une trace d'essence de cannelle ou de chloroforme pour que la coloration violette soit remplacée par une teinte jaune. Le glucose agit de même ; en introduisant dans une urine normale des quantités croissantes de ce sucre, on reproduit la série des teintes observées dans les cas pathologiques. Voici par exemple le résultat des expériences :

Urine normale	Quantité de glucose ajoutée à 1000 cc. d'urine	Resultats Ether coloré en :
—	0	Violet
—	1	Violet
—	2	Rouge violacé
—	4	Rouge
—	6	Rose foncé
—	8	Rose
—	10	Jaune foncé
—	12 et au-dessus	Jaune

De plus, personnellement nous avons obtenu des colorations d'autant plus rouges pour la même solution d'acide glycuronique que la température de chauffe avec la naphtorésorcine a été plus élevée. La réaction n'est franchement violette qu'à des températures voisines de 100°. — Le furfurol formé par action de l'acide chlorhydrique sur l'acide glycuronique à température élevée doit ici jouer un rôle essentiel.

Il fallait donc, pour donner à la réaction toute sa netteté, éviter l'influence perturbatrice des corps réducteurs, supprimer toujours ces derniers, dans tous les cas, et éviter toute surchauffe pendant la réaction.

Pour atteindre ce but, le Professeur Roger a proposé la méthode suivante que nous complétons relativement aux conditions de chauffe :

Dans le tube d'un centrifugeur, on verse 5 c/c. de l'urine à examiner. On ajoute 0 c/c.2 d'ammoniaque, puis 2 c/c. de la solution commerciale de sous-acétate de plomb (extrait de saturne). Il se fait un abondant précipité qui renferme la totalité de l'acide glycuronique. On complète le tube avec de l'eau distillée contenant 1 0/0 d'ammoniaque. On centrifuge, on décante et on lave à deux reprises avec de l'eau ammoniacale. Le précipité est délayé dans 5 c/c. d'eau distillée et la bouillie blanche ainsi obtenue est versée dans un tube à expérience. On ajoute 1/2 c/c. de la solution alcoolique de naphtorésorcine à 1 0/0. Pour entraîner le dépôt qui reste sur les parois du tube centrifugeur, on y verse 5 c/c. 5 d'acide chlorhydrique pur. On reverse dans le tube à expérience et on porte celui-ci au bain-marie à eau bouillante. (Eviter que les tubes ne touchent les parois du bain-marie,

il y aurait surchauffe locale et ensuite altération de la coloration violette finale). Au bout d'un quart d'heure, on reprend le tube, on le refroidit sous un courant d'eau et on agite le liquide avec 10 c/c. d'éther.

Si l'urine ne contient pas d'acide glycuronique, la coloration sera très légèrement rosée. C'est la teinte qu'on obtient quand on chauffe simplement la naphtorésorcine avec l'acide chlorhydrique.

Quand l'urine renferme de l'acide glycuronique, l'éther prend une teinte violette, plus ou moins foncée, suivant la proportion d'acide. La comparaison devient ainsi très simple puisqu'il suffit d'apprécier les variations d'intensité d'une seule et même nuance.

Jamais on n'observe les teintes rouges ou jaunes qui sont si fréquentes par l'ancienne méthode au mercure si l'on a bien soin de chauffer dans la vapeur d'eau.

Le procédé au plomb est pratique et d'application très facile. Les sels de plomb étant très lourds, la centrifugation se fait rapidement. Il est inutile que l'appareil soit doué d'une grande vitesse. Les centrifugeurs à eau ou à main sont suffisants. Si l'on n'en a pas à sa disposition, on peut opérer par filtration mais les liquides passent lentement et les lavages exigent un temps considérable. Dans tous les cas, il est indispensable d'employer des produits purs, en particulier l'acide chlorhydrique.

Le procédé au plomb a encore l'avantage de précipiter la totalité de l'acide glycuronique urinaire. En effet, des recherches très précises de Tiffeneau et Frédoux (9) sur l'action de l'acétate de plomb ammoniacal ont mis ce point hors

de doute. La réaction est également intéressante en médecine expérimentale.

L'urine du lapin et du cobaye, même dans les conditions normales, donne par le procédé habituel une coloration rouge. En opérant sur le précipité plombique, on obtient une belle coloration violette.

Procédé du Polarimètre

Enfin, en dehors des procédés chimiques que nous venons d'indiquer, la recherche de l'acide glycuronique peut être pratiquée par un procédé polarimétrique ; — les composés glycuroniques donnent à l'urine un pouvoir rotatoire levogyre mais celui-ci devient dextrogyre après hydrolyse. — Quand, dans une urine, le dosage chimique des corps réducteurs au Fehling donne une quantité de sucre supérieure à celle indiquée par le polarimètre, il y a lieu de soupçonner l'existence de composés glycuroniques dans cette urine. Le pouvoir levogyre de ces derniers compense ou diminue le pouvoir dextrogyre du glucose. Après hydrolyse forte, le pouvoir dextrogyre de telles urines sera naturellement augmenté.

Etat et variations de l'acide glycuronique urinaire

Dans l'urine, l'acide glycuronique n'existe jamais libre, mais combiné par addition à certains déchets de la vie cellulaire ou encore à certains principes médicamenteux ingérés par le sujet. Ces combinaisons sont connues sous le nom de conjugués glycuroniques. Tous ces composés ont des pouvoirs rotatoires levogyres, c'est-à-dire de signe contraire et celui de l'acide glycuronique qu'il donne par hydrolyse.

L'urine contiendrait surtout des conjugués phénoliques, indoxyliques, scatoxyliques et il semble que la conjugaison glycuronique permette à l'organisme d'éliminer après une sorte de synthèse biologique des composés indésirables pour son bon fonctionnement.

Le processus de formation des conjugués glycuroniques est analogue à celui de la sulfoconjugaison ; et, il existe d'étroits rapports entre les deux ordres de composés. Les rapports ne sont pas fixes, mais cependant, en général, les deux excrétions varient parallèlement et paraissent dépendre surtout de l'intensité des fermentations intestinales.

Fenevessy (36) a soutenu qu'il y a une sorte de suppléance entre les corps glycuroniques et les sulfoconjugués et que les conjugués glycuroniques ne se forment que lorsqu'il ne peut y avoir sulfoconjugaison par suite de l'absence d'acide sulfurique.

Tollens a montré que les corps aromatiques s'éliminaient les uns par sulfoconjugaison, les autres à l'état de composés glycuroniques. L'indol, en particulier, donnerait naissance plutôt à des sulfoconjugués ; le phénol à des conjugués glycuroniques ; le crésol indifféremment aux uns et aux autres. Non seulement la conjugaison glycuronique est le moyen employé par l'organisme pour éliminer ses poisons endogènes mais c'est encore par le même processus qu'il se débarrasse de certains poisons exogènes médicamenteux par exemple.

Le premier de ces produits fut signalé en 1875, par Musculus et Von Mering (10) dans l'urine des animaux ayant ingéré du chloral. Trois années plus tard, Jaffé (11) fit une constatation analogue avec l'orthonitrotoluène et il montra que dans ce cas le composé éliminé par l'urine résulte de

l'union d'un acide $C^6H^{10}O^7$ avec l'alcool orthonitrobenzylique provenant de la réduction in vivo du nitrotoluène.

Külz, puis Von Mering (12) montrèrent enfin que c'est non pas le chloral lui-même qui se copulait, mais son produit de réduction l'alcool trichloréthylique.

Un peu auparavant, Schmiedeberg et Meyer (13), étudiant le problème de la destinée du camphre dans l'organisme avaient montré qu'après réduction en alcool correspondant celui-ci se conjugue au même acide $C^6H^{10}O^7$ déjà signalé et qu'ils caractérisèrent comme acide glycuronique.

Tiffeneau et Fridoux (9) trouvèrent un acide chloralose glycuronique dans l'urine des chiens ayant reçu de la chloralose en injection et par ingestion, enfin une observation de Wohlgemuth (44) met en évidence l'augmentation de la glycuronurie dans une intoxication par la cocaïne.

La conjugaison glycuronurique était désormais établie. Etudiée sur un grand nombre de composés appartenant aux séries chimiques les plus diverses, elle fut bientôt reconnue comme constituant l'un des mécanismes physiologiques de l'élimination des produits normaux de l'organisme tels que phénol, scatol, indol, etc., les glycuroniques correspondants furent caractérisés non seulement dans l'urine (14), mais encore dans le sang (15) de l'homme et des animaux ; puis dans la bile, Bial (16), Bonnanni (17), Leersum (18), dans les fèces Bial (19), Külz (20), et dans le liquide céphalo-rachidien (21).

En 1905, la synthèse d'un de ces conjugués glycuroniques fut réalisée par Neuberg et Neimann qui obtinrent l'acide phénylglycuronique par action du phénol potassé sur l'acide diacétylbromoglycuronique.

D'où vient l'acide glycuronique et quel est le processus de formation des acides glycuroniques conjugués ?

Schmiedeberg et Meyer regardaient l'acide glycuronique comme un produit d'oxydation du glucose et c'est aussi l'opinion de Grimbert et Bernier. D'ailleurs, la présence constante de l'acide glycuronique dans les liquides de l'organisme qui contiennent du glucose et son absence dans le lait qui n'en renferme pas tendent également à faire admettre qu'il tire son origine de ce sucre et qu'il en dérive directement par oxydation. Comment se fait le passage du glucose à l'acide glycuronique ? Il faut que le groupe aldéhydique du glucose soit combiné avec une substance étrangère, il est alors protégé de l'oxydation qui se porte sur la fonction alcool primaire terminale. Cette dernière est transformée en fonction acide, c'est l'hypothèse qu'avaient faite Fischer et Piloty.

Somme toute, nous admettrons que le glucose fixe par addition les substances plus ou moins toxiques pour l'organisme telles que : la chloralose, benzol, toluol, phénol, indol, thymol, menthol, le camphre et ses dérivés, l'ausaniline, le nitro-benzol, le naphtol, divers alcools, certains alcaloïdes en particulier la morphine, les substances du groupe du pyrazol : antipyrine et pyramidon. Dans tous ces cas après la conjugaison faite par addition, par aldolisation, il y a oxydation du complexe qui est un glucoside et formation d'un acide glycuronique conjugué ou acide glucosidique. C'est ce produit qui est éliminé par l'urine.

Avec le camphre, par exemple, le processus est le suivant :

$$C^{10}H^{16}O + CH^2OH - (CHOH)^4 - CHO$$

$$CH^2OH - (CHOH)^4 - C\langle \frac{H}{O\,H} \; C^{10}H^{15}O$$

$$COOH - (CHOH)^4 - C\langle \frac{H}{OH} \; C^{10}H^{15}O$$ acide camphoglycuronique

qui par hydrolyse donne l'acide glycuronique.

D'une façon générale la conjugaison s'effectue en deux temps :

Dans un premier la copule apte à la combinaison s'unit au glucose pour former un glucoside.

Dans un deuxième temps l'oxydation du glucoside fournit un conjugué glycuronique.

Le schéma suivant exprime ce processus :

$$CH^2OH - CHOH - CHOH - CHOH - CHOH - C\langle \frac{H}{O} + R - OH$$

↓ Copulation ↓

$$CH^2OH - CHOH \quad CH - CHOH - CHOH - C\langle \frac{H}{O - R.}$$ (Glucoside)

$$\diagdown\!\!\diagup O \diagdown\!\!\diagup$$

↓ Oxydation ↓

$$CO^2H - CHOH - CH - CHOH - CHOH - C\langle \frac{H}{OR}$$ ac. glycuronique conjugué)

$$\diagdown\!\!\diagup O \diagdown\!\!\diagup$$

Les règles de la conjugaison glycuronique ont été entreprises et l'on a montré que pour se conjuguer la copule doit posséder au moins un oxhydrile alcoolique ou phénolique ; lorsque ces fonctions n'existent pas dans une substance, ce n'est qu'après un phénomène préalable de réduction ou d'oxydation in vivo qu'elle peut devenir apte à la conjugaison glycuronurique.

Il y a donc ici formation d'acides glycuroniques conju-

gués qui sont les acides résultant de l'oxydation des glucosides correspondants, ce sont des acides glucosidiques, corps non étudiés au point de vue chimique et sur lesquels je me réserve de revenir dans un travail ultérieur.

Nous avons d'ailleurs réalisé cette oxydation des glucosides in vitro pour préparer synthétiquement de l'acide glycuronique.

A cet effet, nous avons oxydé par le permanganate alcalin des solutions de methylglucoside et de salicine, de coniférine et d'amygdaline et dans tous ces cas, l'hydrolyse de la solution glucosidique oxydée nous a fourni l'acide glycuronique. C'est cette préparation synthétique qui nous a procuré l'acide glycuronique que nous utiliserons ultérieurement au cours de ce travail.

Variations de l'acide glycuronique urinaire à l'état physiologique

Les nombreux dosages que nous avons pratiqués sur l'urine normale nous ont toujours montré un taux d'excrétion de 0 gr. 030 à 0,040 d'acide glycuronurique par litre, ce qui est en accord avec les résultats de divers expérimentateurs. Le matin, le taux peut descendre à 0,010 ou même être nul pour certains sujets, résultat qui a été trouvé également par R. Clogne (35).

Les régimes alimentaires semblent avoir peu d'influence ; un régime lacté prolongé fait baisser légèrement le taux de la glycuronurie ; tandis qu'un régime carné excessif l'augmente, de même que l'ingestion de conserves, de charcuterie ou de gibier le taux peut alors atteindre 0,060 ; c'est ce que nous avons observé deux ou trois fois.

Cette influence des régimes sur le taux de la glycuronurie chez les sujets normaux a été étudiée par nous en collaboration avec le Dr M. CHIRAY et nous y reviendrons dans une note ultérieure.

L'urine des animaux de laboratoire : chien, lapin, cobaye, contient également de l'acide glycuronique. D'après Medigraceanu, chez le lapin, le taux d'excrétion varie de 0,060 à 0,140 m/milligrammes par litre.

CHAPITRE II

ETUDE DE L'ÉPREUVE DE LA GLYCURONURIE PROVOQUÉE

Si la glycuronurie est peu variable à l'état physiologique, il n'en est pas de même à l'état pathologique et il semble que la cellule hépatique soit le lieu d'élaboration de la conjugaison glycuronique.

Les rapports entre la conjugaison glycuronique et la cellule hépatique ont été mis en évidence par les travaux de Roger et ceux de Chiray sur l'élimination glycuronique urinaire à l'état pathologique. Roger et Chiray (37) l'étudièrent dans la cirrhose de Laënnec et le diabète ; Roger (38) dans le cancer ; Chiray et Texier (39) dans l'ictère par rétention et dans l'ictère catarrhal ; Barbier (40) chez les nourrissons atrophiques ; R. Clogne (41) dans la gangrène gazeuse avec subictère ; Roger et Jean (42) dans la grossesse normale et pathologique ; Toni Fainsilber (43) chez les tuberculeux ; Medigraceanu (34) puis Chiray (39) dans la pneumonie.

De ces travaux il résulte que le taux de l'élimination glycuronique varie dans les différents états pathologiques. La glycuronurie persiste dans toutes les affections qui ne lèsent pas la cellule hépatique ; elle est au contraire abolie ou

considérablement diminuée dans les affections qui s'accompagnent d'insuffisance hépatique et elle s'exagère dans les maladies qui surexcitent la vitalité des cellules du foie.

L'acide glycuronique nous apparaît donc comme un produit fabriqué par la cellule hépatique quand elle en est capable pour accomplir sa fonction antitoxique et éliminer les poisons qui lui sont apportés par la circulation.

Somme toute, lors d'une intoxication aiguë par des poisons endogènes, la cellule hépatique se défend par le mécanisme de la conjugaison glycuronique.

Il en résulte que la glycuronurie peut être le témoin de l'activité hépatique. Aussi, Chiray a-t-il pensé que l'étude de la production expérimentale de l'acide glycuronique permettrait d'étudier d'une façon précise la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique chez les malades. C'est l'épreuve de la glycuronurie provoquée. Epreuve intéressante en ce sens qu'elle s'adresse à l'une des fonctions les plus importantes de la cellule hépatique.

Des expériences de Tiffeneau et Frédoux viennent à l'appui de cette manière de voir. Les auteurs qui ont constaté chez le chien après ingestion ou injection de chloralose, l'élimination constante d'acide chloralose-glycuronique, ont de plus observé que pour des mêmes doses et des mêmes modes d'introduction, il y a des variations individuelles considérables, *variations qui se retrouvent vis-à-vis* de toutes les substances réputées susceptibles de produire facilement des composés glycuroniques. Le caractère individuel si constant chez un même sujet peut-il être autre chose que l'activité cellulaire hépatique ?

La production des conjugués glycuroniques dépend donc de deux facteurs :

1° De l'état de la cellule hépatique ;

2° De la nature de l'intoxication du sang porte qui arrive à cette cellule.

De sorte que si nous produisons chez un individu une intoxication expérimentale avec des substances s'éliminant sous forme de conjugués glycuroniques, nous pourrons juger de l'état de la cellule hépatique et en conclure à une diminution ou à une augmentation d'activité en dosant l'acide glycuronique dans l'urine. *C'est là le principe de la Glycuronurie provoquée.*

Roger et Chiray prenant en considération les nombreux travaux faits sur la production expérimentale de l'acide glycuronique par le camphre ont choisi cette substance pour l'étude de l'insuffisance hépatique, et ils l'ont expérimentée chez l'homme et chez l'animal.

Chez l'homme sain, l'absorption d'un cachet contenant 0,50 centigr. de camphre fait apparaître dans l'urine pendant les 24 heures qui suivent une forte réaction glycuronique. Dans les cas d'insuffisance hépatique, chez les cirrhotiques, par exemple, l'absorption du même cachet ne détermine aucun changement dans le taux faible ou nul de l'élimination glycuronique.

Chez l'animal, Chiray a injecté de l'huile camphrée au lapin et au chien et dans les deux cas il a obtenu une augmentation de la glycuronurie.

Nous nous sommes proposé de déterminer exactement les conditions de cette épreuve si intéressante chez l'homme.

A cet effet, nous étudierons successivement dans ce chapitre les points suivants :

1° Le dosage clinique de l'acide glycuronique ;

2° Les corps glycuronoformateurs.

3° Les voies d'accès à la cellule hépatique ;

a) Voie digestive supérieure et inférieure ;

b) Voie sous-cutanée.

4° Les doses ;

5° Rôle du rein dans l'épreuve.

6° Conditions de l'épreuve que nous préconisons.

Dosage de l'acide glycuronique

De nombreux procédés ont été proposés, qui donnent pour la plupart des résultats seulement approximatifs. Gunther, de Chalmot et Tollens (8) ont basé une méthode sur la décomposition de l'acide glycuronique à chaud avec mise en liberté d'une molécule de furfurol et dégagement d'une molécule d'anhydride carbonique. On dose ensuite le furfurol. Bernier, (32) en perfectionnant la méthode d'Hervieux, a tenté le dosage de l'acide glycuronique à l'état de combinaison parabromophénylhydrazinique. Neuberg et Neimann (33) en donnent un dosage très précis à l'état de saccharate d'argent. Le plus récent et le plus sûr paraît être celui de Médigraceanu (34). Il consiste à doser par le procédé de Tollens en distillant l'urine avec de l'acide chlorhydrique et en recueillant le furfurol provenant de la décomposition de l'acide glycuronique.

On prend 250 c/c. d'urine et on y ajoute 5 c/c d'ammoniaque et 2 c/c. de la solution commerciale d'acétate basique

de plomb de façon à avoir un précipité complet, mais en évitant un excès. Après un repos de 16 heures on centrifuge (ne pas filtrer). Laver le culot à trois reprises avec 100 c c. d'eau additionnée d'une goutte d'ammoniaque par 100 c/c. Mettre le précipité dans un ballon d'un litre et rincer les tubes du centrifugeur avec 120 c/c. d'une solution d'acide chlorhydrique à 12 0/0. L'eau est versée dans le ballon. On distille comme pour l'azote total. Quand on a recueilli 60 c/c. de liquide, remettre dans le ballon 60 c/c. de la solution chlorhydrique à 12 0/0. Continuer jusqu'à ce qu'on ait 600 c/c. de liquide distillé. Filtrer celui-ci. Ajouter 0,25 centigrammes d'une solution de phloroglucine (1 gr. de phloroglucine pour 12 c/c. d'acide chlorhydrique).

Afin d'être très sûr que la distillation est complète, redistiller encore séparément 100 c. c. qu'on traite avec la solution de phloroglucine. Mais l'expérience a montré que 600 c c. suffisent. Laisser 16 heures en contact. Recueillir le précipité de furfurol-phloroglucide sur un filtre de Gooch. Laver avec 150 c c. d'eau distillée. Dessécher à 100°. Peser. Pour un gramme trouvé, ajouter 0 gr. 009 milligrammes qui se perdent dans les manipulations.

On peut encore doser le furfurol contenu dans une prise d'essai du distillat, colorimétriquement par la réaction de l'acétate d'aniline en opérant comparativement avec une solution titrée de furfurol.

Cette méthode de Medigraceanu fournit de bons résultats mais elle est d'une application longue, et il est impossible de l'utiliser en clinique, aussi nous avons cherché un procédé simple et d'application facile pour les laboratoires de clinique, nous proposons le dosage colorimétrique et l'acide glycuronique.

Dosage colorimétrique de l'acide glycuronique

On peut obtenir un dosage approximatif de l'acide glycuronique urinaire au moyen de la réaction de Roger en comparant les teintes obtenues avec celles d'une échelle colorimétrique préalablement étalonnée au moyen de réactions faites dans les mêmes conditions sur des solutions d'acide glycuronique pur. Ou plus simplement par comparaison de la teinte fournie par la réaction sur l'urine avec celle donnée par une solution titrée d'acide glycuronique, au moyen du colorimètre si l'on possède cet appareil.

Comme l'obtention des solutions titrées d'acide glycuronique est toujours une opération longue et fastidieuse pour le médecin, nous avons réalisé au moyen de colorants usuels une échelle dont les teintes correspondent exactement à celles d'une série de solutions titrées d'acide glycuronique traitées par la réaction de Roger. C'est cette échelle que nous appellerons une *échelle imitée*. Et c'est de cette échelle imitée que le médecin fera usage pour les comparaisons colorimétriques.

Voici la technique de la préparation de notre échelle :

Echelle glycuronique vraie. — Pour obtenir une solution d'acide glycuronique nous avons utilisé un procédé personnel.

L'expérience nous a montré que l'oxydation permanganique des composés du glucose dont la fonction aldéhyde est bloquée, en particulier l'oxydation des glucosides comme les méthylglucosides α et β, l'amygdaline, la salicine, la coniférine, donnent par hydrolyse des solutions d'acide glycuronique.

Pratiquement une solution contenant 10 gr. de méthyl-glucoside α par litre a été oxydée à froid par 500 c/c. d'une solution contenant 5 0/0 de permanganate de potasse et 0,50 0/0 de potasse. Le permanganate a été ajouté goutte à goutte, et pendant une agitation de la solution et en quantité théorique pour avoir une oxydation complète. On laisse en contact une journée. Après ce temps, on filtre, la solution qui passe est incolore, elle contient l'acide glycuronique conjugué correspondant, c'est-à-dire l'acide méthylglycuronique. C'est cette solution que nous utiliserons pour constituer notre échelle. Il nous faut d'abord la titrer.

Titrage. — Il a été effectué par la méthode de Medigraceanu dont nous avons brièvement décrit la technique. Nous avons opéré sur 100 c/c. de solution seulement.

La solution une fois titrée est ramenée à la teneur de 100 m/m d'acide glycuronique par litre.

Cette solution d'acide méthylglycuronique contenant après hydrolyse dans les conditions de la méthode de Roger 100 m/ mgr. d'acide glycuronique par litre est notre solution de base.

Fabrication de l'échelle vraie. — Ayant effectué la réaction de Roger dans les conditions indiquées avec cette solution d'acide glycuronique titrée, nous obtenons la coloration maximum de notre échelle, nous faisons alors des solutions dans l'éther de cette coloration dans les proportions suivantes :

Solution titrée colorée 1 c/c.	2	4	6	8	12	16	20
Ether. . . . . 19 c/c.	18	16	14	12	8	4	0

Ces dilutions correspondent à des teneurs en acide glycuronique de :

0,005 0,010 0,020 0,030 0,040 0,060 0,080, 100

Notre échelle a donc 8 teintes très différentes entre elles dont les teneurs s'étendent de 0,005 m/mgr. par litre à 100 m/mgr. par litre ; elle suffit à tous les besoins de la clinique. Nous désignerons les tubes de cette échelle soit par les teneurs en acide glycuronique, soit par des numéros allant de 1 à 8, de la teneur la plus faible à la teneur la plus forte.

C'est pour éviter ces manipulations assez longues et délicates que nous avons fabriqué une échelle imitée de la façon suivante :

Fabrication de l'échelle imitée. — La coloration violette n° 8 de l'échelle vraie est exactement reproduite par la solution préparée comme suit :

Solution de rouge neutre R. A. L. à 1 0/0. . .	2 c/c.
Solution hydroalcoolique phéniquée de violet de gentiane des laboratoires de bactériologie	1 c. c. 5
Eau distillée	100 c/c.

La coloration ainsi obtenue examinée dans les mêmes conditions est exactement celle du tube 8 de l'échelle glycuronique vraie. Ce sera notre solution-étalon.

Pour constituer l'échelle, nous faisons alors les dilutions suivantes dans 8 tubes :

	1	2	3	4	5	6	7	8
Solution étalon	1 c/c	2	4	6	8	12	16	20
Eau distillée	19 c/c	18	16	14	12	8	4	0

Et nous obtenons huit teintes qui, comparées individuellement au colorimètre avec les huit teintes de l'échelle glycuronique vraie sont absolument identiques à ces dernières.

De sorte que les huit teintes de notre échelle correspondent à des teneurs de :

0,005 0,010 0,020 0,030 0,040 0,060 0,080 0,100.

Nous avons ainsi une échelle facile à réaliser dans tous les laboratoires en quelques minutes et pouvant rendre les mêmes services que l'échelle glycuronique vraie.

Cette échelle s'altère à la lumière et ne devra être utilisée que dans les 48 heures qui suivent sa fabrication. De sorte qu'avec notre procédé de dosage, la technique sera la suivante :

1° Sur l'urine réaction de Roger comme nous l'avons décrit brièvement.

2° Fabrication de l'échelle imitée avec rouge neutre et violet de gentiane.

3° Comparaison de la couleur du tube où l'on a fait la réaction avec les tubes de l'échelle.

Le résultat de la comparaison est exprimé soit par le numéro du tube de l'échelle identique au tube examiné, soit par la teneur correspondante en acide glycuronique par litre. Il est indispensable d'attendre un quart d'heure entre le moment où l'on verse l'éther et celui où l'on fait la comparaison. Ce n'est qu'au bout de ce temps que la dissolution est complète et que la teinte ne s'augmente plus sensiblement comme le montre l'observation ci-dessous :

Pour le même tube :

Après 3 minutes	0.030
» 5 »	0.040
» 10 »	0.060
» 15 »	0.080
» 30 »	0.080
» 45 »	0.080

Procédé au colorimètre. — Si l'on possède un colorimètre, on peut se dispenser de constituer une échelle imitée telle qu'on vient de la décrire, il suffit de préparer la solution colorée qui sert de base à cette échelle avec le rouge neutre et le violet de gentiane et dont la teinte correspond à celle d'une solution contenant 100 m/mgr. d'acide glycuronique par litre.

On verse de cette liqueur dans un des godets du colorimètre et l'on examine sous une épaisseur de 10 m/m. pour les solutions fortement colorées (de 0.040 à 0.100) et sous une épaisseur de 30 m/m pour les solutions peu colorées (de 0.005 à 0.040). La solution éthérée colorée par la réaction de Tollens et provenant de l'urine examinée est placée dans le second godet du colorimètre, et l'on détermine l'épaisseur de cette solution qui donne une coloration égale à celle de la liqueur titrée.

Les richesses en acide glycuronique sont alors inversement proportionnelles aux épaisseurs des solutions examinées. Si X est la teneur en acide glycuronique d'une solution dont l'égalité de coloration est obtenue pour une épaisseur H marquée sur l'appareil, quand le témoin (solution imitée à 100 m/mgr. par litre) est examiné sous 10 ou 30 m/m. on a :

$$\frac{X}{100} = \frac{10 \text{ ou } 30}{H}$$

Nous sommes donc maintenant en état de déterminer par une méthode simple la teneur d'une urine en acide glycuronique.

Les corps glycuronoformateurs

Nous avons indiqué précédemment que la conjugaison glycuronique n'était pas le seul processus d'élimination des poisons exogènes et endogènes, il y a aussi la sulfoconjugaison. On a démontré que la conjugaison directe ne peut se faire qu'avec des corps possédant au moins un oxhydrile alcoolique ou phénolique. Quant à ceux qui n'en possèdent pas comme le chloral, par exemple, la conjugaison ne s'effectue qu'après un phénomène préalable d'oxydation ou de réduction in vivo. Dans le cas envisagé ici, le chloral est réduit en alcool éthylique trichloré, ce dernier corps conjugué au glucose fournit un glucoside ; qu'une oxydation ultérieure transforme en acide urochloralique qui est un acide glycuronique conjugué. Ce sont les corps qui ingérés ou injectés s'éliminent aussi à l'état de conjugué glycuronique que nous appelons glycuronoformateurs.

L'énumération des glycuronoformateurs a été entreprise par Neuberg en 1904, puis modifiée par Frédoux en 1914 (9). De tous ces corps, pour la commodité de l'épreuve, nous avons fait ingérer ceux que l'on trouve couramment dans les pharmacies, et, pour chacun d'eux, nous avons déterminé le taux de l'acide glycuronique éliminé. Nos recherches ont porté sur le chloral, le benzène, le nitrobenzène, le phénol, salicylate de soude, salol, camphre, bornéol, bromure de camphre, menthol, naphtol, antipyrine.

Parmi ces produits, seuls le salicylate de soude et le camphre nous ont fourni de fortes éliminations glycuroniques. Comme pour avoir la même élimination, il faut 4 grammes de salicylate de soude alors que 0.50 de

camphre suffisent, c'est ce dernier corps qui nous paraît le plus indiqué pour pratiquer l'épreuve. Nous conserverons donc le camphre employé par Roger et Chiray. Le camphre employé doit être du camphre du Japon, corps à fonctions cétonique, avec lui seul l élimination glycuronique est augmentée. Ne jamais employer le camphre artificiel qui est du chlorhydrate de pinène et ne sollicite nullement ou très faiblement la conjugaison glycuronique. Un semblable produit nous avait été fourni plusieurs fois au cours de nos explorations.

Ainsi, de notre étude, il résulte que le camphre du Japon est le médicament de choix pour solliciter la conjugaison glycuronique par la cellule hépatique.

Mais le camphre absorbé en cachets est assez difficilement toléré par un certain nombre de malades, les phénomènes d'intolérance se traduisent par des nausées, brûlures à l'estomac, vomissements même, rendant ainsi l'épreuve impossible à continuer. Nous avons cherché à supprimer les accidents qu'il produit soit en changeant la voie d'accès au foie, soit en changeant la forme pharmaceutique sous laquelle on l'administre.

Les voies d'acoès

Nous avons étudié successivement les voies suivantes :

1° La voie digestive { supérieure / inférieure

2° La voie sous-cutanée

Examinons ces divers points.

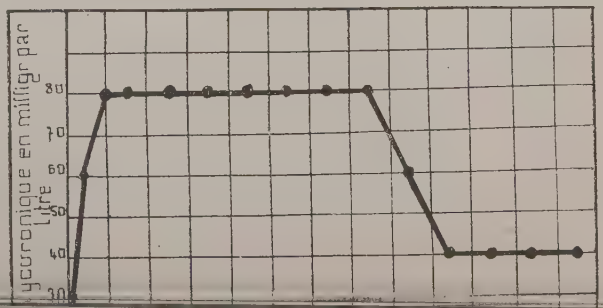
I. — La voie digestive

La voie digestive nous apparaît comme la voie de choix pour l'absorption des médicaments glycuronoformateurs, l'opération est simple et respecte, somme toute, l'ordre physiologique des phénomènes, c'est d'ailleurs cette voie qui fut préconisée par Roger et Chiray chez l'homme ; ils faisaient absorber un cachet de 0.50 de camphre, nous fîmes de même et nous avons cherché chez les malades tolérants quel était le rythme d'élimination de l'acide glycuronique. L'urine était prélevée toutes les heures au début des observations et ensuite toutes les deux heures jusqu'au rétablissement de la glycuronurie normale. Dans chacune de ces urines, le dosage de l'acide glycuronique a été effectué par la méthode de plomb et évaluée à notre échelle. Nous avons ainsi constaté que l'ingestion de camphre fait passer la glycuronurie du taux normal de 0.010 ou 0,030 au taux de 0.080 dans les deux premières heures et que ce taux élevé se maintient en général de 12 à 20 heures mais rarement plus chez les sujets sains à perméabilité rénale normale. Passé ce temps la glycuronurie reprend sensiblement la valeur qu'elle avait avant l'expérience ; toutefois, elle reste un peu plus élevée. Les observations 1, 2, 3, 4, 5, 6, du Tableau I donnent l'élimination nycthémérique de 6 sujets sains au point de vue hépatique soumis à cette épreuve. De sorte qu'en effectuant une exploration par la méthode de l'ingestion du cachet de camphre il faut prélever de l'urine au moins deux heures après l'ingestion du cachet et pas après 12 heures pour être sûr de se trouver à la période d'élimination maximum. Nous apportons ici au moyen de

TABLEAU I

N° des Observations	ORIGINE	NOMS, AGES et SEXES DES SUJETS	NATURE DE LA MALADIE	TAUX D'ÉLIMINATION de l'acide glycuronique en milligr. par litre														
				7	8	9	10	12	14	16	18	20	22	24	2	4	6	8
1	St-Louis 2. HD. Rennes	A.P. — 37 ans. — Masc.	Epileptique	30	60	80	80	80	80	80	80	80	80	60	40	40	40	40
2	St-Louis 10 HD Rennes	M.C. — 42 » — Masc.	Bronchite	10	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	60	30	30	30
3	Ste-Anne 4 HD. Rennes	R.L. — 25 » — Fém.	Conval. Pneumonie	20	40	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	60	40
4	Ste-Anne 17 HD. Rennes	P.D. — 60 » — Fém.	Bronchite chr.	20	80	80	80	80	86	80	80	80	80	40	30	30	30	30
5	St-Louis 4. HD. Rennes	A.R. — 61 » — Masc.	Hémiplégie nc.	30	30	80	80	80	80	80	80	80	80	80	40	»	40	40
6	Consultation HD Rennes	P.B. — 7 » — Enfant fém.	Anémie	10	80	80	80	80	80	80	80	80	80	40	30	20	20	20

La courbe ci-contre traduit les variations du taux d'élimination de l'acide glycuronique dans l'observation I. Cette courbe peut être considérée



COURBE 1. — *Voie digestive supérieure.*

Ingestion du cachet de 0,50 gr. de camphre à 7 h.

cette étude systématique un correctif à la technique précédemment admise.

Nous avons déjà dit que le camphre administré par la voie gastrique était mal toléré par un certain nombre de malades : aussi, pour atténuer cette intolérance, nous avons changé la forme médicamenteuse et administré le camphre enfermé dans un cachet de gélatine durcie au formol.

II. — Cachet de gélatine

Nous avons utilisé des cachets américains, petits tubes de gélatine qui s'emboîtent par deux et dans lesquels nous placions 0.50 de camphre au début de nos opérations, par la suite nous avons porté ce chiffre à un gramme. L'ingestion d'un semblable cachet a l'avantage de ne pas mettre le camphre en liberté dans l'estomac, car la gélatine n'est pas digérée par le suc gastrique et l'enveloppe n'est dissoute que par le suc pancréatique, c'est-à-dire dans l'intestin. Ici, plus de réaction gastrique, tous les cachets que nous avons administrés ont été bien tolérés par tous nos malades et par nous-même ; l'inconvénient est la non digestion du cachet dans les cas d'insuffisance pancréatique.

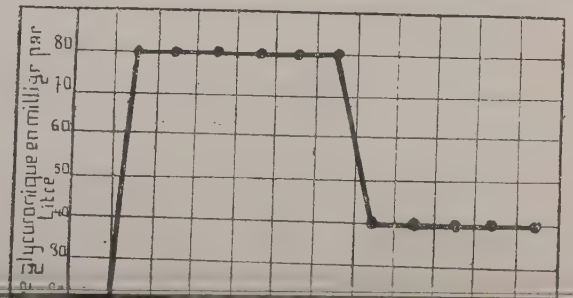
De nos expériences il résulte qu'après l'ingestion de un gramme de camphre le protocole des recherches a été le même que dans l'épreuve précédente, le taux d'élimination de l'acide glycuronique a toujours augmenté dans les quatre premières heures qui suivent l'ingestion de la valeur normale (0.010 à 0.040) il passe à 0.080 et que ce taux ne se maintient guère plus de 6 à 8 heures.

Les observations 7, 8, 9, 10, 11, 12, du Tableau II répondent à ce mode d'ingestion du camphre.

TABLEAU II

N° des Observations	ORIGINE	NOMS, AGES et SEXES DES SUJETS	NATURE DE LA MALADIE	TAUX D'ELIMINATION de l'acide glycuronique en milligr. par litre														
				7	8	9	10	12	14	16	18	20	22	24	2	4	6	8
7	St Louis 2 HD. Rennes.....	A. P. — 37 ans. — Masc.	Epileptique....	30	30	30	80	80	80	80	80	80	40	40	40	60	10	»
8	St Louis 15 HD. Rennes.....	G. — 51 » — Masc.	Rhumatisme chronique...	40	40	80	80	80	80	80	40	40	40	»	»	»	10	40
9	Frère Come 6 La Charité ..	P. R. — 30 » — Fém.	Gastropathie...	10	10	10	80	80	80	40	40	30	»	»	30	20	20	20
10	Frère Come 14. La Charité ..	C. B. — 58 » — Fém.	Hémiplégie....	20	20	80	80	80	40	30	30	»	»	30	»	30	»	30
11	Ste Anne 15 HD. Rennes.....	P. M. — 72 » — Fém.	Hémiplégie....	30	30	30	80	80	80	80	80	60	40	40	30	»	30	30
12	St Louis 18 HD. Rennes	L. V. — 13 » — Masc.	Conv. typhoïde.	20	30	60	80	80	80	40	»	40	30	30	»	30	»	30

Les résultats peuvent être traduits par la courbe ci contre.



COURBE 2. — *Voie digestive supérieure.*

Ingestion de 1 gr. de camphre en cachets de gélatine à 7 h.

Ainsi avec le cachet américain, nous avons supprimé toute réaction gastrique mais, en revanche, l'épreuve sera négative dans les insuffisances pancréatiques et nous avons diminué la durée de l'élimination de l'acide glycuronique mais le taux est resté le même.

Avec cette forme médicamenteuse que nous conseillons beaucoup il faudra examiner l'urine au moins 4 heures après l'absorption du cachet et cependant moins de 10 h. après cette absorption.

Voie digestive inférieure

Dans le but de supprimer les réactions gastriques du camphre, nous avons essayé de le faire absorber par la muqueuse intestinale au moyen d'un lavement camphré donné avec une sonde de Nélaton. Comme véhicule du lavement, nous avons utilisé d'abord l'huile ; mais ici, comme d'ailleurs pour la voie digestive supérieure, toute absorption d'huile rend dans l'urine la réaction de Tollens impossible, au lieu de la coloration violette caractéristique, dans ces cas on a une coloration brune ne présentant aucune valeur diagnostic.

C'est alors que nous avons donné en lavement une suspension de camphre dans un mucilage de gomme adragante. La formule du lavement est la suivante :

Camphre pulvérisé ou mieux précipité	1 gr.
Mucilage de gomme adragante à 0.50 0/0	
Dans du sérum physiologique	200 c/c.

Le camphre utilisé peut être le camphre du Japon pulvérisé ou mieux du camphre provenant de l'alcool camphré précipité par l'eau et rassemblé en surface du liquide par centri-

fugation, puis lavé au sérum physiologique par le même moyen.

Nous administrons ce lavement camphré après avoir nettoyé l'intestin au moyen d'un lavement évacuateur.

Avec une semblable technique, nous avons obtenu chez les sujets examinés, normaux au point de vue hépatique une élévation du taux d'excrétion de l'acide glycuronique dans l'heure qui suit l'administration du lavement camphré, ce taux qui atteint 0.080 m/m. par litre ne se maintient que quelques heures.

Dans les cas de lésions graves de la cellule hépatique il n'y a aucun changement appréciable dans la glycuronurie. Les observations résumées dans le Tableau III rendent compte de ces faits.

Somme toute, par cette voie d'absorption, le taux d'élimination de l'acide glycuronique est le même que par la voie gastrique, l'élimination commence plus tôt mais sa durée est diminuée notablement.

Cette absorption moindre du camphre est en rapport avec la plus faible surface de muqueuse intestinale en contact avec le médicament.

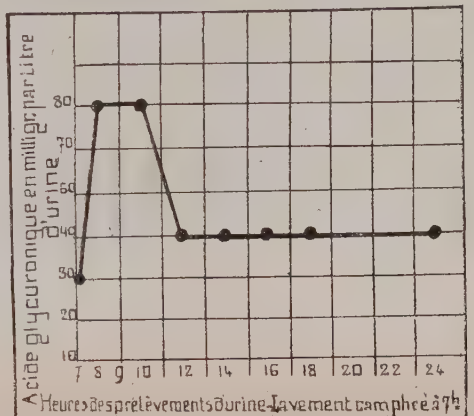
Mais, en revanche, ici nous n'avons à craindre ni réaction d'intolérance, ni l'erreur toujours possible par le procédé du cachet de gélatine due à l'existence d'une insuffisance pancréatique méconnue cliniquement.

Cette voie intestinale nous apparaît donc comme la voie de choix ; à condition, toutefois, de prélever l'urine pour le dosage de l'acide glycuronique dans les 4 heures qui suivent l'administration du lavement afin d'être sûrement dans la période d'élimination maximum.

N° des Observations	ORIGINE	NOMS, AGES et SEXES DES SUJETS	NATURE DE LA MALADIE	TAUX D'ÉLIMINATION de l'acide glycuronique en milligr. par litre											
				7	8	9	10	12	14	16	18	20	22	24	2
13	St-Louis 2 HD. Rennes	A. P. — 37 ans — Masc.	Epileptique ...	30	80	80	80	40	40	40	40	»	»	40	»
14	Laënnec 6. La Charité	B. — 46 » — Masc.	Atrophie musc. progr. du type Aran Duchesne.	10	80	80	80	60	30	30	30	»	»	»	»
15	Ste-Anne 20 HD Rennes	C P — 63 » — Fém.	Rhumatisme ...	20	80	80	80	80	30	30	30	30	»	»	»
16	St-Louis 10 HD Rennes.....	M.C. 42 » - Masc	Bronchite	10	80	80	80	40	40	40	»	»	»	40	»
17	St-Louis 17 HD. Rennes	A. L. — 58 » — Masc	Cirrhose	5	5	5	5	5	5	»	»	5	5	»	5
18	Frère Come 3. La Charité ..	X. — 35 » — Fém.	Neurasthénique	20	80	80	80	30	»	30	30	»	»	»	»

La courbe ci contre reproduit l'élimination de l'acide glycuronique dans l'observation

XIII. — Elle reste le type de l'élimination de l'acide glycuronique dans les observations XIV, XV, XVI, XVIII.



COURBE 3. — *Voie intestinale.*

Lavement camphré (1 gr. de camphre à 7 h.).

Voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée a été utilisée en injectant de l'huile camphrée. Chiray l'avait déjà employée chez le chien et le lapin, par exemple, il a obtenu une augmentation intense de la glycuronurie en injectant 0,30 de camphre, ce qui est d'ailleurs une proportion considérable étant donné le poids de l'animal.

Nous avons essayé chez l'homme sain l'injection sous-cutanée 10 c/c. d'huile camphrée du Codex ; soit un gramme de camphre et nous avons obtenu une augmentation de la glycuronurie. Cette augmentation devient nette dans les deux heures qui suivent l'injection, le taux monte à 0,080 m/mgr. et s'y maintient plus de 24 heures.

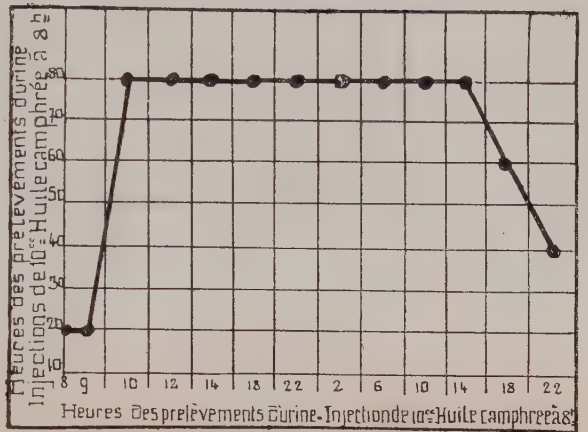
Le tableau IV représente les résultats de nos explorations par cette voie.

L'élévation maximum du taux d'élimination de l'acide glycuronique est toujours 0,080 m/m. par litre, comme pour les différents procédés utilisant la voie digestive, et ici ce taux maximum se maintient beaucoup plus longtemps que pour la voie digestive. Cela résulte de l'absorption plus complète et progressive du médicament injecté.

Nous préférons d'ailleurs ne pas utiliser cette voie, par laquelle le camphre n'arrive pas directement à la cellule hépatique ; nous ne pouvons pas, en effet, dans une telle épreuve, faire la part qui revient aux autres cellules de l'organisme ; certaines d'entre elles contiennent du glycogène et du glucose. Le pouvoir glycuronopoïétique leur appartient sans doute comme aux cellules hépatiques et il n'est que particulièrement développé par adaptation chez

N° des Observ.	ORIGINE	NOMS, AGES et SEXES DES SUJETS	NATURE DES MALADIES	Quantité de l'acide glycuronique en millig. par litre												
				8	9	10	12	14	18	22	2	6	10	14	18	22
19	St-Louis 2 H. D. Rennes	A P. — 37 ans — Masc.	Epileptique	20	20	80	80	80	80	80	80	80	80	80	60	40
20	St-Louis 16 H D. Rennes	B. D — 18 ans — Masc.	Bronchite aiguë	30	80	80	80	80	80	80	80	80	80	60	30	30
21	Ste-Anne 1 H.D. Rennes	N. F. — 56 » — Fém.	Cardiaque	10	10	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	40
22	Ste Anne 5 H. D. Rennes	Y L. — 42 » — Fém.	Bacillose	30	30	80	80	80	80	80	80	80	80	60	40	40
23	St-Louis, 17 H. D. Rennes	A. L. — 58 » — Masc.	Cirrhose	5	5	5	5	5	5	5	5	5	»	»	5	»
24	Consultation H D. Rennes	P. B. — 7 » — Enfant fém.	Anémie	20	80	80	80	80	80	80	80	80	80	60	»	30

Le schéma ci contre se rapportant à l'observation XIX représente le mode d'élimination de l'acide glycuronique quand l'épreuve est pratiquée par voie sous - cutanée chez des sujets normaux.



COURBE 4. — *Voie sous-cutanée.*

Injection de 10cc d'huile camphrée à 8 h.

ces dernières. Pour ces raisons, nous devons dans l'exploration fonctionnelle du foie préférer une voie directe comme la voie digestive à une voie indirecte comme la voie sous-cutanée.

Néanmoins, nous retiendrons que le taux d'élimination de l'acide glycuronique est encore 0,080 m/m. c'est-à-dire le même que par les voies digestives. Et nous ne ferons usage de ce procédé d'exploration que dans les cas où la voie digestive ne pourra être utilisée.

Les Doses

Quelle dose de camphre doit-on administrer pour obtenir le maximum de sensibilité et de netteté dans l'exploration ?

Le Professeur Roger faisait prendre 0,50 par la voie stomacale, c'est pourquoi nous avons commencé nos expériences avec cette dose. Quand on administre le camphre, par cette voie, il n'y a que des inconvénients à augmenter la dose, car les phénomènes d'intolérance deviennent plus fréquents. De plus, avec 0,50 de camphre, l'élimination dure de 12 à 20 heures. C'est un temps suffisant pour effectuer commodément le prélèvement d'urine. Mais avec les autres techniques que nous avons indiquées, procédé au cachet de gélatine, lavement camphré et injection sous-cutanée d'huile camphrée, il y a intérêt à porter la dose active de médicament à un gramme pour les adultes et les vieillards et à utiliser 0,50 pour les enfants à partir de 5 ans. L'expérience montre qu'avec ces doses la durée d'élimination est allongée bien que le taux soit toujours le même : 0,080 m/m. d'acide glycuronique par litre.

TABLEAU V

N° des Observations	ORIGINE	NOMS, AGES et SEXES des sujets	NATURE DES MALADIES	FORME de l'épreuve et doses administrées	TAUX D'ELIMINATION de l'acide glycuronique en milligr. par litre													
					7	8	10	12	14	16	18	20	22	24	2	4	6	8	10
25	St-Louis 2 H D. Rennes	A. P. — 37 ans. — Masc.	Epileptique	Cachet 0gr,50	30	30	80	80	80	80	40	40	»	40	»	»	40		
	id.	id. Ob. 7.	id.	de gélatine 1gr.	30	30	80	80	80	80	80	80	40	40	40	40	40	»	»
26	St-Louis 10 H. D. Rennes	M. C. — 42 ans. — Masc.	Bronchite	Lavement 0g,50	20	80	40	40	»	»	»	30	»	»	»	»	»	20	
	id	id. Ob. 16.	id.	camphré 1gr.	10	80	80	40	40	40	»	»	»	40	»				
27	St-Louis 16 H. D. Rennes	B D. — 18 ans. — Masc.	Bronchite aiguë	Injection 0gr,50		20	80	80	80	80	60	60	40	40	30	30	»	30	»
	id.	id. Obs. 20.	id.	h. camp. 1gr.		30	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80

Les observations du Tableau V montrent cet allongement du palier d'élimination avec la dose pour le même mode d'administration du camphre chez le même sujet.

En résumé, de nos expériences il résulte qu'il y a avantage à utiliser un gramme de camphre du Japon dans les différentes épreuves techniques décrites précédemment.

Influence du rein dans l'épreuve

Dans toutes les épreuves que nous venons d'essayer, il faut tenir compte d'un facteur individuel : la perméabilité rénale. Bien que le rein ne prenne aucune part dans le processus de la conjugaison glycuronique, toute altération rénale altère le rythme normal de l'élimination glycuronique et toujours dans les néphrites, même peu prononcées, nous avons vu retarder le début de l'élimination, l'augmentation du taux d'excrétion se faire très lentement et l'élimination s'allonger et durer quelquefois plusieurs journées. Le Tableau VI résume les explorations de trois néphrites chroniques.

Dans le dernier cas observé, l'azotemie était de 2 gr. 3.

L'épreuve de la phénolphtaline n'avait montré en deux heures que le passage de traces de colorant. Après l'injection de bleu de méthylène, nous en avons retrouvé dans l'urine pendant plus d'une semaine. Pour un tel rein, le taux maximum d'élimination de l'acide glycuronique n'est atteint qu'au bout de 10 heures environ et se maintient 3 jours. Nous en déduirons que l'apparition de l'acide glycuronique est d'autant plus retardée que la perméabilité rénale est moindre.

Au point de vue pratique donc, le médecin, avant d'effectuer l'Epreuve telle que nous la décrivons, devra s'assurer de la perméabilité rénale par les méthodes habituelles : constante d'Ambard ou éliminations provoquées. Et dans le cas de néphrite il devra faire des prélèvements d'urine en série en continuant l'exploration au delà des heures indiquées pour les sujets dont les reins sont normaux.

TABLEAU VI

N° des Observations	ORIGINE	NOMS, AGES et SEXES des Sujets	NATURE des MALADIES	CONSTANTES D'AMBARD	DURÉE du début de l'ÉLIMINATION maximum	DURÉE de cette ÉLIMINATION maximum
28	St-Louis 13 HD. Rennes	B. L. — 38 ans — masc.....	Néphrite chronique ..	0,090	6 h.	30 h.
29	Ste-Anne 10 HD. Rennes	C. V. — 51 ans - fém.....	id.	0,130	8 »	50 »
30	Ste-Anne 23 HD. Rennes	P. R. — 42 ans — fém.....	id.	0,180	10 »	3 j.

L'Epreuve telle que nous la concevons

Après s'être assuré du bon fonctionnement rénal du sujet, ce dernier est mis à une alimentation peu carnée et sans huile ; chez les sujets constipés, on nettoie l'intestin par un lavement évacuateur ou un purgatif salin.

Ces conditions préalables étant remplies, on administre le matin à jeun deux cachets américains en gélatine contenant 0,50 de camphre chacun et l'on recueille de l'urine sitôt l'ingestion du cachet, cette urine servira de témoin dans l'épreuve.

Six heures environ (De 4 à 10 heures au choix) après l'ingestion du cachet on recueille de nouveau de l'urine du sujet.

Dans les deux échantillons d'urine on met en évidence l'acide glycuronique par la méthode au plomb telle que nous l'avons décrite dans la 1re partie de notre travail. La coloration bleue obtenue est après un quart d'heure comparée aux tubes de l'échelle colorimétrique dont nous avons indiqué la construction. Cette comparaison permet le dosage de l'acide glycuronique dans les urines examinées.

Chez les sujets présentant de l'insuffisance pancréatique, nous conseillons d'administrer un lavement camphré répondant à la formule que nous avons indiquée. Dans ce cas recueillir l'urine dans les 4 heures qui suivent l'administration du lavement. Ou bien encore faire l'épreuve par injection sous-cutanée de 10 c/c. d'huile camphrée et recueillir l'urine dans les 24 heures qui suivent, mais alors pour donner à l'épreuve plus de netteté nous conseillons de mettre le malade au régime lacté au moins la veille de l'exploration. Chez les enfants, à partir de 5 ans, nous utilisons pour l'épreuve, seulement 0,50 de camphre en lavement ou en injection, la technique générale reste la même que celle adoptée pour les adultes.

CHAPITRE III

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE L'ÉPREUVE ESSAI DE MESURE DE L'ACTIVITÉ D'UN PARENCHYME HÉPATIQUE

Les résultats

Quelle que soit la technique employée, les résultats sont les mêmes. Chez les sujets sans atteintes hépatiques, l'exploration fournit deux tubes de colorations très différentes et qui, à notre échelle, correspondent aux teneurs suivantes en acide glycuronique :

Avant l'épreuve : . . . de 0 à 0,040
Après l'épreuve : 0,080

Si l'on a eu soin de prélever pour cette seconde partie l'urine dans les délais horaires que nous avons indiqués, soit environ 6 heures après l'ingestion du cachet de gélatine : dans les 4 heures qui suivent le lavement camphré, ou dans la journée durant laquelle on a fait l'injection d'huile.

Chez les sujets dont la cellule hépatique est lésée la coloration du 2e tube est moins intense et sera évaluée à notre échelle ; dans les lésions graves, le 2e tube reste identique au premier.

Toute épreuve positive obtenue dans les conditions que nous venons d'indiquer implique l'existence du bon fonctionnement de la cellule hépatique. Une épreuve négative, le cas d'insuffisance pancréatique mis à part, impose le diagnostic d'insuffisance hépatique.

Le fonctionnement d'une cellule hépatique sera d'autant meilleur que la différence entre le taux d'excrétion avant et après l'épreuve sera plus grande. De même, une lésion de la cellule hépatique sera d'autant plus grave que les taux d'excrétion avant et après l'épreuve seront plus voisins.

Nous pouvons ainsi définir l'activité d'un foie par un *coefficient que j'appellerai le pouvoir glycuronopoïétique du foie* il sera exprimé par la différence Δ qui existe entre les taux d'excrétion de l'acide glycuronique après (δ_2) et avant (δ_1) l'épreuve faite dans les conditions que nous venons d'indiquer.

$$\Delta = \delta_2 - \delta_1$$

Ce coefficient est indépendant de la voie d'exploration. C'est ce que nous ont montré des explorations faites sur le même sujet par les voies digestives et sous-cutanée. Il est également indépendant de la dose de médicament absorbé ou injecté, c'est ce que nous montre sa détermination sur le même sujet par injection de 0,50 et 1 gr. de camphre en cachet de gélatine. Ce coefficient correspond donc bien au pouvoir de conjugaison glycuronique de la cellule hépatique il correspond à l'ordonnée maximum relevée sur nos différentes courbes tandis que le temps d'élimination est en rapport avec la durée d'absorption, c'est-à-dire avec la forme médicamenteuse et l'état de la muqueuse intestinale pour

la voie digestive, celui du tissu cellulaire pour la voie sous-cutanée.

Le pouvoir glycuronopoïétique caractérise donc l'aptitude de la cellule hépatique à la défense, somme toute il mesure sa fonction antitoxique ; et comme l'acide glycuronique provient du glucose ou du glycogène, il existe une relation directe entre le pouvoir antitoxique et la fonction glycogénique, nous retrouvons ainsi une relation démontrée expérimentalement par le Professeur Roger ; un foie incapable de fixer le sucre est également incapable d'arrêter les poisons.

De sorte que la détermination du pouvoir glycuronopoïétique du foie renseigne sur l'état des fonctions antitoxiques et glycogénique sans rien préjuger des autres fonctions hépatiques, en particulier, des fonctions biliaires et uropoïétique.

Chez les sujets normaux, il résulte de nos explorations que le pouvoir glycuronopoïétique varie de 0,040 à 0,060 ; nous considérons cette valeur comme celle d'une constante biologique et nous appellerons, à l'état normal, notre coefficient *Constante glycuronopoïétique* Dans les états d'hyperactivité hépatique ce coefficient monte à 0,100 ; dans l'insuffisance hépatique, il descend souvent au voisinage de zéro. Toute valeur de ce coefficient inférieur a 0,040 implique le diagnostic d'insuffisance hépatique.

Sa détermination au cours des septicémies ou des toxémies peut permettre un pronostic, quand au cours d'une de ces affections il s'abaisse au-dessous de 0,040 on peut porter un pronostic fatal.

On voit ainsi tout l'intérêt qui s'attache à la détermination de cette épreuve simple de la glycuronurie provoquée,

maintenant que nous possédons un moyen clinique de dosage de l'acide glycuronique ; nous pouvons ainsi fixer la valeur de l'activité d'un foie et par suite comparer l'état de cet organe à différentes époques de l'évolution du processus morbide.

CONCLUSIONS

Après avoir retracé l'histoire de l'acide glycuronique et de la glycuronurie dans le premier chapitre de notre travail, nous avons étudié ensuite les différents facteurs de l'épreuve de la glycuronurie provoquée. Au cours de ces recherches, nous avons obtenu les résultats personnels suivants :

1° Nous avons décrit une méthode de dosage clinique de l'acide glycuronique au moyen d'une échelle colorimétrique facilement réalisable dans les laboratoires.

2° Pour étaloner cette échelle, nous avons imaginé une préparation synthétique *in ritro* de l'acide glycuronique en solution à partir des glucosides.

3° Nous avons cherché ensuite parmi les médicaments glycuronoformateurs, celui qui donnait le plus de sensibilité à la méthode et nous avons montré ainsi la supériorité du camphre.

4° Pour rendre général l'emploi de ce corps il fallait supprimer les intolérances qu'il produit chez certains sujets, c'est ce qui nous a conduit à donner à l'Epreuve de la glycuronurie provoquée les formes nouvelles suivantes :

a) Procédé du cachet de gélatine formolée.

b) Lavement camphré.

c) Injection sous-cutanée d'huile camphrée.

5° Nous avons mis en évidence le rôle de la perméabilité rénale dans cette épreuve.

6° En interprétant les résultats de nos expériences, nous avons cherché à montrer la valeur sémiologique de l'épreuve de la glycuronurie provoquée dans l'insuffisance des fonctions glycogénique et antitoxique du foie. Puis nous avons défini un coefficient « le pouvoir glycuronopoïétique du foie » qui permet de chiffrer l'activité physiologique d'un parenchyme hépatique. En utilisant cette notion on pourra comparer la valeur fonctionnelle d'un foie à différentes époques de l'évolution d'un processus morbide et évaluer d'une façon assez précise le degré d'une insuffisance hépatique.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de Thèse,
H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Schmiedeberg et Meyer, *Zeitschrift für physiol. Chemie*, 3, 422 (1879).

(2) Von Mering, *Zeit. phys. Chem.* 6, 489 (1882) et *Berichte Chem. Ges.* 15, 1019 (1882).

(3) Spiegel, *Ber. Chem. Ges.*, 15, 1954 (1882).

(4) Külz, *Z it. f. Biol.*, 23, 476.

(5) Thierfelder, *Zeit. phys. Chem.*, 11, 388 (1887) et 13, 275 (1889).

(6) Graebe, *Ann. Chem.*, 254, 274 (1889).

(7) Mann et Tollens, *Ann. Chem.*, 290, 157 (1896).

(8) Gunther, de Chalmot et Tollens, *Ber. Chem. Gesel.*, 23, 175 (1890) et 25, 2569.

(9) Frédoux, *Thèse doct. Pharmacie*. Paris 1914, p. 86, 3.

(10) Musculus et Von Mering, *D. Che. Gesel.* (1875) 8, 662.

(11) Jaffé, *Zeit. f. Physiol. Chem.* (1878), 2, 47.

(12) Von Mering, *Zeit f. Physiol. Chem.* (1882), 6, 480.

(13) Schmiedeberg et Meyer, *Zeit f. Physiol. Chem.* loc cit., (1879).

(14) Meyer et Neuberg, *Zeit. f. Physiol. Chem.* (1900), 29, 256.

(15) Meyer, *Zeit. f. Physiol. Chem.* (1901), 32, 518.

(16) Bial, *Verhandl. d. 20 Kongr. fennere Med.* (1902), 515.

(17) Bonnanni, *Bulletin della R. Academia medica di Roma*, 32.

(18) Von Leersum, *Beitr. Chem. Phys. u. Pathol.* 3, 522 et 574 (1903).

(19) Bial, *Beitr. Chem. Phys. u. Pathol.* 2, 528 et *D. med. Wochensch* (1902) n° 15

(20) Külz, *Zeit f. Biol* , 27, 248.

(21) Grimbert et Conlaud, *CR. Ac. des Sciences,* 136, 391 (1903) Vidal et Sicard, *Soc. med. Hop.* (1904).

(22) Hervieux, *Thèse doct. es sciences.* Paris (1908), 120.

(23) Nicolas, *CR. Soc. Biol.*, 61, 149 (1906) 28 juillet.

(24) Guido Goldschmidt, *Journ. de Pharm et de Chim.*, 11, p. 276 (1910).

(25) Enrico Reale, *Wiener mede Wesch.*, p. 1578, 1624, 1579 (1901).

(26) Bial, *Beitr. Chem. Phys.*, 2, 532 et 3, 528 (1903), et *Zeit. Phys. Chem.*, 45, 256 (1905).

(27) Hervieux, *Thèse doct. es sciences.* Paris (1908), 126.

(28) Tollens et Borive *Ber. Chem. Ges.* 41, 1783 (1908) et *Ber. Chem. Ges.*, 41, 1788 (1908).

(29) Tollens et Stern, *Zeit. f. Physiol. Chem.*, 1910, LXIV p. 39, 46, 64 ; LXVII p. 138, 160 ; LXVIII p. 52, 68.

(30) Grimbert et Bernier, *Journ. Pharm. et Chim.* Bernier, *Thèse doct. Pharmacie.* Paris (1910).

(31) Roger, *CR. Soc. Biol.* (18 déc. 1915). T. 75.

(32) Bernier, *Thèse doct. Pharmacie,* Paris (1910) p. 92.

(33) Neuberg et Neimann. *Zeit. Phys. Chem.*, 44, 127 (1905).

(34) Medigraceanu, *Studies of Reckfeller Institut*, 1914 ; vol. XIX, p. 536.

(35) R. Clogne, *CR. Soc. Biologie,* 1916, 16 décembre.

(36) Fenevessy, *Arch. internationale de Pharmacodynamie et de Thérapeutique*, XI, p. 29-50 (191.).

(37) Roger et Chiray, Glycuronurie normale et pathologique. Ses variations dans la cirrhose et le diabète (*Bulletin Académie Méd* Paris, 15 avril 1915).

(38) Roger. La glycuronurie dans le cancer (*Bull. Soc. méd. Hop.* Paris, 18 juin 1915).

(39) Roger et Texier. Glycuronurie normale et pathologique. Ses variations dans l'ictère catarrhal et la pneumonie.

(40) Barbier, *Soc Méd. des Hop.* Paris (17 déc. 1915).

(41) R. Clogne, *Soc. path. comp.* Mars 1918 et *CR Soc. Chim.* 30 octobre 1918.

(42) Jean, *Thèse doct.* Paris.

(43) Toni Fainsilber, *Thèse doct.* Paris (1917).

(44) Wohlgemuth. Berlin, Klin, Wasch, p. 1084 (10 octobre 1904).

Saint-Amand (Cher). — Imp. CLERC-DANIEL